

PENGARUH POLIVINILPIROLIDON K-30 TERHADAP PENINGKATAN LAJU DISOLUSI ANDROGRAFOLIDA DENGAN SISTEM DISPERSI SOLIDA

Suharmiati*, Wahjo Dyatmiko, Noor Ifansyah ****

ABSTRACT

Andrographolide is the main constituent of Andrographis paniculata Ness which was poorly soluble in water. As diterpenoid lactone andrographolide has many biological activity, some of them are immunostimulant, antimalaria, hepatoprotector and anti mutagenic.

The objectives of this study were to find out influence of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30 to increase dissolution rate of andrographolide by solid dispersion in water and dissolution media pH 8,0. In this research andrographolide were divided in 6 groups that are physical mixture and solid dispersion by ratio 1 : 3; 1 : 5 and 1 : 9.

Result of these study showed that the X-ray diffraction patterns of physical mixture have crystal intensity as same as andrographolide crystal. But solid dispersion showed lower intensity. The solid dispersion system increase dissolution rate of andrographolide isolate. Increasing of dissolution rate a function of the ratio of drug to PVP used. Studies of dissolution rate have shown that coprecipitate of andrographolide-PVP K-30 (1 : 9) is better combination than 1 : 5 and 1 : 3.

Key words: *andrographolide, PVP K-30, solid dispersion and dissolution rate*

PENDAHULUAN

Latar Belakang Masalah

Andrografolida merupakan kandungan utama dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) memiliki prospek sebagai bahan obat. Kristal andrografolida berbentuk lempeng segiempat dengan titik leleh 230-231°C.

Dari hasil penelitian sebelumnya, terbukti bahwa andrografolida mempunyai berbagai efek farmakologi antara lain sebagai imunostimulan pada tikus (Puri *et al*, 1993), mempunyai aktivitas hepatoprotektif terhadap metabolit galaktosamin, parasetamol dan karbon tetraklorida yang bersifat toksik pada hepar tikus secara in vitro (Handa

& Sharma, 1990; Visen *et al*, 1995), antimalaria (Rahman *et al*, 1999) dan sebagai anti kanker yaitu aktivitas menginduksi deferensiasi sel myeloid leukemia (Matsuda *et al*, 1994). Walaupun mempunyai harapan baik dalam pengobatan andrografolida mempunyai kekurangan yaitu bahan ini sukar larut dalam air, kelarutannya sekitar 0,004%. Hal ini menunjukkan bahwa andrografolida merupakan molekul yang bersifat hidrofob dan sulit terbasahi, sehingga senyawa ini akan menghasilkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah, karena kadar obat terlarut tidak dapat mencapai kadar yang memadai untuk pengobatan. Untuk bahan obat yang sukar larut, laju disolusi merupakan batas dari proses absorpsi (Kaneniwa & Watari, 1974). Laju disolusi dipengaruhi oleh sifat fisika kimia bahan obat antara lain bentuk amorf, polimorf, garam, ester, hidrat dan formulasi seperti surfaktan dan pH (Chlou & Riegelman, 1971; Kaneniwa & Watari, 1974). Peningkatan laju disolusi andrografolida diharapkan menaikkan jumlah obat yang diabsorpsi sehingga akan mempercepat efek terapi.

Menurut persamaan disolusi Noyes-Whitney $dc/dt = k_s (C_s - C_t)$, laju disolusi bahan obat secara langsung dipengaruhi oleh ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel, semakin besar laju disolusinya (Martin *et al*, 1983; Parrot, 1970). Namun dalam kenyataan tidak selalu demikian, pada ukuran yang sangat kecil dapat terjadi agregasi dan

aglomerasi antar partikel, sehingga obat lebih sukar dibasahi dan jumlah luas permukaan partikel yang kontak dengan media disolusi menurun, akibatnya laju disolusi menurun dibandingkan dengan partikel awal atau sebelum dilakukan pengecilan ukuran partikel (Chlou & Riegelman, 1971). Salah satu cara untuk menghindari terjadinya agregasi dan aglomerasi antar partikel adalah dengan cara membentuk sistem dispersi solida (Chiou & Riegelman, 1971; Ford, 1978). Hingga saat ini, sejauh penelusuran pustaka yang telah dilakukan pembuatan dispersi solida dari andrografolida belum pernah dilakukan. Tertarik pada permasalahan tersebut serta melihat kenyataan bahwa sistem dispersi solida dapat meningkatkan efektifitas pengobatan terutama untuk bahan obat yang sukar larut, maka pada penelitian ini dicoba untuk memodifikasi karakteristik disolusi dari andrografolida dengan menyiapkan sistem dispersi solida dengan menggunakan polivinilpirolidon (PVP) K-30. Pemilihan PVP K-30 sebagai pembawa, karena PVP merupakan suatu polimer yang mudah larut dalam air, inert dan menghambat pertumbuhan kristal (Simonelli *et al*, 1970).

Terbentuknya sistem dispersi solida ini diharapkan akan meningkatkan laju disolusi dari andrografolida dan menyebabkan terjadinya perubahan sifat fisiko kimia bahan obat.

Dari hasil dispersi solida selanjutnya ditentukan karakterisasi kristalografi dan laju disolusi dari beberapa komposisi campuran tersebut.

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka diperlukan upaya untuk meningkatkan laju disolusi andrografolida. Oleh karena itu permasalahan pada penelitian ini adalah sampai seberapa jauh pengaruh PVP K-30 terhadap peningkatan laju disolusi andrografolida dalam sistem dispersi solida?

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian PVP K-30 terhadap peningkatan laju disolusi andrografolida melalui pembentukan sistem dispersi solida.

Tujuan Khusus

1. Melakukan studi karakterisasi kristalografi dari campuran fisik dan dispersi solida andrografolida - PVP K-30.
2. Membandingkan laju disolusi andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30, dan dispersi solida andrografolida - PVP K-30.

Manfaat Penelitian

Dengan perbaikan laju disolusi andrografolida dapat diharapkan peningkatan bioavailabilitas obat.

Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah pembentukan sistem dispersi solida antara andrografolida dengan PVP K-30 dapat meningkatkan laju disolusi andrografolida.

MATERI DAN METODE

Materi yang digunakan adalah andrografolida isolat, andrografolida baku (Sigma), Natrium Hidroksida p.a (E. Merck), Kalium Dihidrogenfosfat p.a (E. Merck), PVP K-30 p.a (E. Merck) dan Metanol p.a (E. Merck), Etilasetat p.a (E. Merck) dan Khloroform p.a (E. Merck).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah KLT (Plate silika gel 254 F), FTIR (Jasco FTIR-5300), X-Ray Diffractometer System (Jeol, JDX-3530), NMR (Hitachi R-1900) dan Dissolution Tester-DT (Henson).

METODE

Identifikasi Andrografolida Isolat

Untuk identifikasi andrografolida, maka perlu dilakukan karakterisasi dan kemudian dibandingkan dengan karakter standar. Karakterisasi meliputi penentuan

Rf pada KLT, spektrum IR, UV, RMI dan penentuan titik lebur menggunakan DTA (Differentiation Thermal Analysis).

Pembuatan Dispersi Solida Andrografolida-PVP K-30

Pembuatan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dengan cara pelarutan. Ditimbang teliti andrografolida dan PVP K-30 sehingga diperoleh campuran dengan perbandingan 1 : 3; 1 : 5 dan 1 : 9. Campuran dimasukkan dalam gelas piala dan dilarutkan dalam metanol panas secukupnya, kemudian pelarut diuapkan dengan aliran udara kering serta pengadukan. Setelah kering residu dikeluarkan dan disimpan dalam aksikator yang diberi silika gel, kemudian diserbuk dan diayak dengan pengayak mesh 100.

Pembuatan Campuran Fisis Andrografolida-PVP K-30

Campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dibuat sesuai perbandingan sistem dispersi solida dengan mencampurkan andrografolida dan PVP K-30 dalam mortir agat. Campuran dimasukkan ke dalam eksikator selama 24 jam, kemudian diayak dengan pengayak mesh 100 untuk mendapatkan ukuran seragam.

Karakterisasi Dispersi Solida Andrografolida-PVP K-30 Menggunakan Difraktometer Sinar-X

Serbuk halus yang telah diayak dengan mesh 100 dimasukkan sampel

pan berupa kaca tipis dan ditekan secara merata kemudian dimasukkan kedalam sampel holder, selanjutnya ditentukan pola difraksi sinar-X pada sudut $2\theta = 5^\circ - 40^\circ$.

PENENTUAN LAJU DISOLUSI

Laju Disolusi dalam Media Air

Dari campuran fisis maupun dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dari berbagai komposisi ditimbang setara dengan 20,0 mg andrografolida, kemudian dimasukkan dalam bejana disolusi yang berisi 500 ml air. Pengadukan dilakukan dengan pengaduk dayung, diputar dengan kecepatan 100 putaran/menit pada suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Cuplikan diambil sebanyak 5 ml setiap interval 5, 10, 15 dan 30 menit, disaring melalui millipore membran filter 0,45 mikron. Setiap kali setelah pengambilan cuplikan, volume yang diambil diganti dengan volume yang sama. Masing-masing cuplikan diamati absorbannya dengan menggunakan spektrofotometer UV.

Laju Disolusi dalam Media Disolusi

Percobaan ini dilakukan seperti pada A dengan menggunakan media disolusi pH 8,0 dengan komposisi sebagai berikut: Kalium hidrogen fosfat 0,2 M 50 ml, Natrium hidroksida 0,2 N 46,80 ml dan air bebas CO_2 sampai 200 ml.

Evaluasi Hasil Uji Disolusi

1. Perhitungan kadar andrografolida yang terlarut dalam media disolusi

Perhitungan kadar andrografolida yang terlarut dilakukan dengan menggunakan persamaan Wurster, dengan mempertimbangkan koreksi dari volume pada setiap kali pengambilan sampel (Wurster, 1965):

$$C_n = C_n' + \frac{a/b}{\sum_{s=1}^{n-1} C_s}$$

dimana C_n = kadar sebenarnya setelah koreksi (mg / l); C_n' = kadar terukur oleh spektrofotometer (mg / l); C_s = kadar terbaca dari sampel sebelumnya; a = volume sampel yang diambil pada waktu-waktu tertentu dan b = volume media disolusi.

Perhitungan Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi (ED) didefinisikan sebagai luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu. ED dinyatakan sebagai persentase terhadap luas segiempat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (Khan & Rhodes, 1975).

ANALISIS DATA

Data hasil pengamatan laju disolusi dinyatakan dalam Efisiensi Disolusi. Data

diolah menggunakan Anova satu arah, pada $\alpha = 5\%$. Perhitungan Anova dilakukan dengan program SPSS (Statistic Program Social Science). Jika diperoleh harga $P < 0,05$ berarti ada perbedaan bermakna antar perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji beda antar perlakuan dengan uji LSD (*Least Significant Different*).

Interpretasi data: Dispersi solida atau campuran fisik dikatakan meningkatkan laju disolusi jika persen pelepasan andrografolida dari dispersi solida atau campuran fisik lebih besar dari persen pelepasan andrografolida isolat.

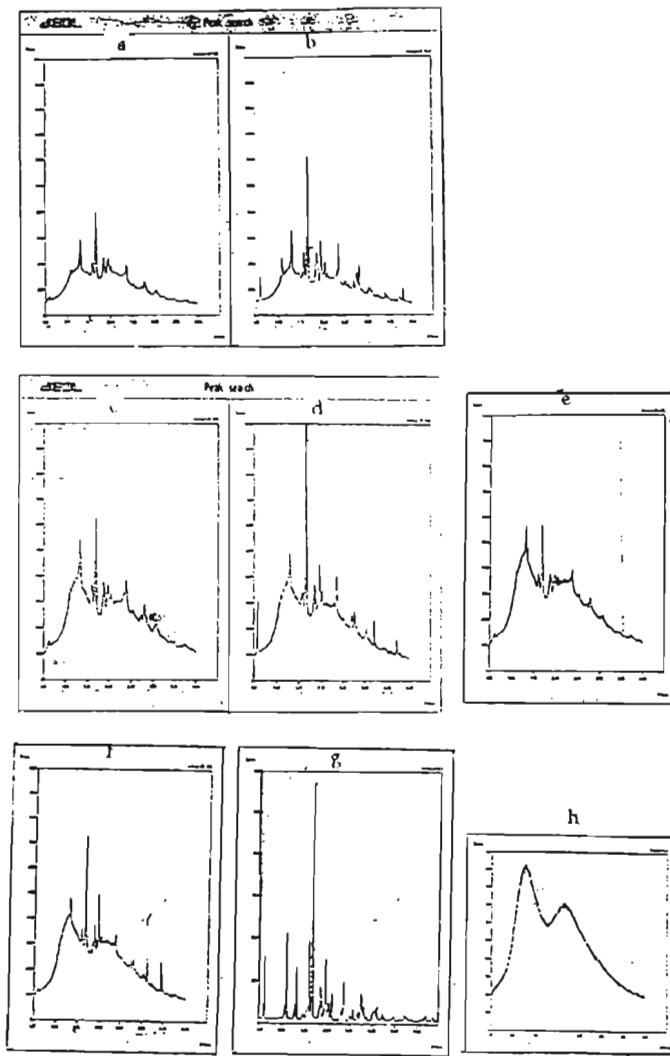
HASIL DAN DISKUSI

Identifikasi Andrografolida

Hasil identifikasi andrografolida isolat dengan kromatografi lapis tipis (KLT), spektrum IR, UV, RMI dan penentuan titik lebur menggunakan DTA (*Differential Thermal Analysis*) identik dengan andrografolida baku.

Hasil Karakterisasi Andrografolida-PVP K-30 Menggunakan Difraktometer Sinar-X

Pola difraksi sinar-X dispersi solida dan campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan bobot 1 : 3; 1 : 5 dan 1 : 9; andrografolida serta PVP K-30 terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Pola difraksi sinar-X dari dispresi solida andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan (a) 1 : 3, (c) 1 : 5, (e) 1 : 9, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan (b) 1 : 3, (d) 1 : 5, (f) 1 : 9 serta (g) andrografolida dan (h) PVP K-30, diamati dengan X-Ray Diffractometer System (Joel, JDX-3530).

Hasil pengamatan profil difraksi sinar-X (gambar 1) dapat dijelaskan sebagai berikut: pada campuran fisik andrografolida-PVP K-30 (b, d dan f) terlihat difraksi dari kristal andrografolida, karena PVP K-30 merupakan bahan amorf. Intensitas puncak difraksi campuran fisik tergantung pada kadar andrografolida dalam sampel. Dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (a, c dan e) memberikan puncak difraksi dari kristal andrografolida, tetapi dengan intensitas yang lebih rendah. Perbandingan intensitas difraksi sinar-X dari dispersi solida dan campuran fisik andrografolida-PVP K-30 terlihat pada tabel 1.

Dari tabel 1 terlihat bahwa intensitas difraksi sinar-X dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1:9) lebih kecil 0,57% dibandingkan dengan campuran fisik dengan rasio yang sama. Intensitas difraksi sinar-X dari dispersi solida dengan rasio 1 : 3 dan 1 : 5 masing-masing lebih kecil 0,53 dan 0,46 kali dibandingkan dengan campuran fisik dengan rasio yang sama. Dengan

menggunakan uji t untuk sampel berpasangan diperoleh perbedaan bermakna ($P = 5\%$), maka terbukti bahwa intensitas rata-rata difraksi sinar-X dari dispersi solida lebih rendah 51,45% dibandingkan campuran fisik. Profil difraksi sinar-X tersebut menunjukkan bahwa pada dispersi solida terjadi mikronisasi kristal andrografolida, sehingga terlihat penurunan intensitas yang lebih rendah dibandingkan dengan campuran fisik. Hal ini membuktikan bahwa keadaan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 merupakan dispersi andrografolida mikropartikular dalam matriks PVP K-30. Semakin besar rasio PVP K-30 yang digunakan pada dispersi solida intensitas puncak difraksi dari kristal andrografolida semakin rendah. Sistem dispersi solida ini juga dipengaruhi oleh lama penyimpanan yang akan berakibat pada pertumbuhan kristal, sehingga pengaruh penyimpanan terhadap sistem dispersi solida andrografolida-PVP K-30 perlu dilakukan pemantauan.

Tabel 1. Perbandingan intensitas difraksi sinar-X dari dispersi solida dan campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dengan andrografolida isolat diamati dengan X-Ray Diffractometer System (Jeol, JDX-3530).

Rasio andrografolida-PVP K-30	Persentase intensitas difraksi sinar-X dispersi solida dan campuran fisik dibandingkan andrografolida	
	Dispersi solida (%)	Campuran fisik (%)
1:3	9,55	18,00
1:5	8,47	14,05
1:9	4,78	8,42
X	6,93	13,49

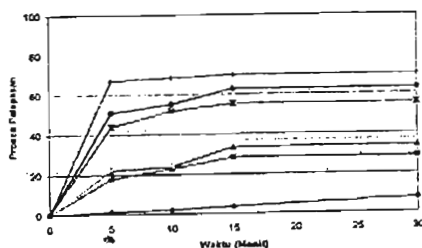
HASIL PENENTUAN LAJU DISOLUSI

Laju Disolusi dalam Air

Dari hasil pengamatan laju disolusi rata-rata andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30, serta dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media air, dihitung persen pelepasan andrografolida dan Area Under Curve (AUC). Hasil rata-rata terlihat pada tabel 2 serta gambar 2.

Pada gambar 2 terlihat bahwa laju disolusi andrografolida dalam dispersi solida meningkat sesuai dengan kadar matriks PVP K-30 yang digunakan. Pada gambar tersebut juga terlihat bahwa setelah disolusi berlangsung 15 menit, dicapai peningkatan pelepasan andrografolida yang optimal. Jika laju disolusi andrografolida isolat pada waktu 15 menit dibandingkan dengan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 3)

terjadi peningkatan antara 15,1 sampai 15,9 kali, sedangkan dispersi solida (1 : 5)



Gambar 2. Profil laju disolusi andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media air menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc

Keterangan:

◆- andro ■- CF 1 : 3 ▲- CF 1 : 5
 X- CF 1 : 9 *- DS 1 : 3 ●- DS 1 : 3
 +- DS 1 : 9

Tabel 2. Rata-rata persen pelepasan dan Area Under Curve (AUC) andrografolida dari andrografolida isolat, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam air, menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc dengan cara derivatif-2

Waktu (menit)	Rata-rata persen pelepasan andrografolida ± SD						
	Andrografolida	Campuran Fisik			Dispersi Solida		
		1:3	1:5	1:9	1:3	1:5	1:9
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
5	1,4 ± 0,1	17,9 ± 0,9	22,2 ± 0,2	22,6 ± 0,5	43,8 ± 1,2	51,0 ± 1,8	67,1 ± 0,4
10	2,1 ± 0,0	22,8 ± 0,9	23,9 ± 0,2	24,3 ± 0,6	51,8 ± 2,2	55,2 ± 2,0	68,7 ± 0,1
15	3,6 ± 0,2	28,5 ± 1,0	33,6 ± 0,3	36,6 ± 0,7	55,4 ± 2,3	62,8 ± 2,3	69,9 ± 0,2
30	7,4 ± 0,3	28,6 ± 1,1	33,9 ± 0,4	36,6 ± 0,7	55,4 ± 2,0	62,8 ± 2,3	69,9 ± 0,3
AUC rata-rata	109,3 ± 4,6	703,6 ± 26,9	821,1 ± 8,0	874,6 ± 17,3	1447,0 ± 54,8	1629,4 ± 60,0	1902,5 ± 6,3

meningkat antara 16,8 sampai 19,2 kali, dan pada dispersi solida (1 : 9) meningkat antara 19,0 sampai 20,5 kali. Laju disolusi andrografolida isolat dibandingkan dengan campuran fisik andrografolida-PVP K-30 (1 : 3); (1 : 5) dan (1 : 9) masing-masing terjadi peningkatan antara 7,4-8,5 kali; 9,0-10,0 kali dan 9,9-10,9 kali.

Dari harga AUC pada tiap-tiap replikasi, kemudian ditentukan nilai efisiensi disolusi (ED) (Tabel 3).

Berdasarkan data tersebut di atas (tabel 3) dilakukan uji anova satu arah. Dari perhitungan anova diperoleh $P < 0,05$, jadi ada perbedaan bermakna antar perlakuan, maka selanjutnya dilakukan uji LSD. Dari hasil uji anova tersebut disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna ($P < 0,05$) antara ED andrografolida isolat dengan campuran fisik maupun dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dengan

perbandingan bobot 1 : 3; 1 : 5 dan 1 : 9. Demikian juga antara ED campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan bobot 1 : 3; 1 : 5 & 1 : 9 dengan dispersi solida dengan perbandingan bobot yang sama, tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna ($P > 0,05$) antara campuran fisik andrografolida-PVP K-30 (1 : 5) dengan campuran fisik perbandingan bobot 1 : 9.

Laju Disolusi dalam Media Disolusi Buffer Fosfat pH 8,0

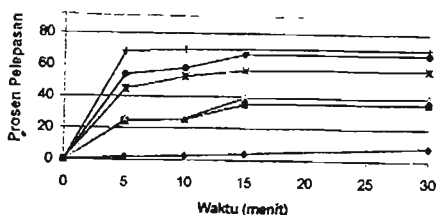
Hasil pengamatan laju disolusi rata-rata andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30, serta dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media disolusi pH 8,0, dihitung persen pelepasan andrografolida dan Area Under Curve (AUC) dan hasil rata-ratanya ditampilkan pada tabel 4 dan gambar 3.

Tabel 3. Efisiensi Disolusi dari andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam air, menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc.

Replikasi	Andro-grafolida	Campuran Fisik			Dispersi Solida		
		1 : 3	1 : 5	1 : 9	1 : 3	1 : 5	1 : 9
1	3,5	23,7	27,7	29,6	46,3	56,6	63,4
2	3,7	24,2	27,3	28,5	49,8	52,8	63,2
3	3,7	22,5	27,2	29,3	48,5	53,5	63,6
ED rata-rata	3,6	23,5	27,4	29,2	48,2	54,3	63,4
SD	0,1	0,9	0,3	0,6	1,8	2,0	0,2

Tabel 4. Rata-rata persen pelepasan dan Area Under Curve (AUC) andrografolida dari andrografolida isolat, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media disolusi pH 8,0, menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc dengan cara derivatif-2.

Waktu (menit)	Rata-rata persen pelepasan andrografolida \pm SD						
	Androgra-folida	Campuran Fisik			Dispersi Solida		
		1 : 3	1 : 5	1 : 9	1 : 3	1 : 5	1 : 9
0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
5	1,8 \pm 0,2	24,0 \pm 0,3	24,7 \pm 0,3	25,7 \pm 0,1	44,6 \pm 0,5	53,8 \pm 0,7	68,3 \pm 0,1
10	2,5 \pm 0,2	25,1 \pm 0,0	26,0 \pm 0,4	28,5 \pm 0,1	52,6 \pm 0,5	58,1 \pm 0,5	69,8 \pm 0,2
15	4,0 \pm 0,1	35,2 \pm 0,2	39,1 \pm 0,2	40,2 \pm 0,5	56,6 \pm 1,1	66,7 \pm 0,6	70,0 \pm 0,1
30	8,2 \pm 0,1	35,7 \pm 0,4	39,2 \pm 0,2	40,2 \pm 0,5	56,8 \pm 0,6	66,7 \pm 0,6	70,2 \pm 0,2
AUC rata-rata	122,9 \pm 3,9	864,7 \pm 6,8	938,6 \pm 7,4	975,5 \pm 9,5	1477,3 \pm 20,1	1726,7 \pm 17,1	1917,6 \pm 63,9



Gambar 3. Profil laju disolusi andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media disolusi pH 8,0 menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc

Keterangan:

-♦-: andro -■-: CF 1:3 -▲-: CF 1:5
 -X-: CF 1:9 -*-: DS 1:3 -●-: DS 1:3
 +-: DS 1:9

Pada gambar 3 terlihat bahwa laju disolusi andrografolida dalam dispersi solida meningkat sesuai dengan kadar

matriks PVP K-30 yang digunakan. Pada gambar tersebut juga terlihat bahwa setelah disolusi berlangsung 15 menit, dicapai peningkatan pelepasan andrografolida yang optimal. Jika laju disolusi andrografolida isolat pada waktu 15 menit dibandingkan dengan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 3) terjadi peningkatan antara 13,6 sampai 14,6 kali, sedangkan dispersi solida (1 : 5) meningkat antara 15,7 sampai 17,3 kali, dan pada dispersi solida (1 : 9) meningkat antara 16,7 sampai 18,0 kali. Laju disolusi andrografolida isolat dibandingkan dengan campuran fisik andrografolida-PVP K-30 (1 : 3); (1 : 5) dan (1 : 9) masing-masing terjadi peningkatan antara 8,3-9,1 kali; 9,3-10,1 kali dan 9,7-10,3 kali. Dari harga AUC pada tiap-tiap replikasi, kemudian ditentukan nilai efisiensi disolusi (ED) (Tabel 5).

Tabel 5. Efisiensi Disolusi dari andrografolida, campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dalam media disolusi pH 8,0, menggunakan spektrofotometer UV-Cary 50 Conc.

Replikasi	Andro-grafolida	Campuran Fisik			Dispersi Solida		
		1 : 3	1 : 5	1 : 9	1 : 3	1 : 5	1 : 9
1	4,0	28,9	31,0	32,3	48,5	57,4	63,8
2	4,1	29,0	31,5	32,4	49,7	58,2	63,9
3	4,2	28,6	31,3	32,9	49,6	57,1	64,1
ED rata-rata	4,1	28,8	31,3	32,5	49,3	57,6	63,9
SD	0,1	0,2	0,2	0,3	0,7	0,6	0,1

Berdasarkan data tersebut di atas (tabel 5) dilakukan uji anova satu arah. Dari perhitungan anova diperoleh $P < 0,05$, jadi ada perbedaan bermakna antar perlakuan, maka selanjutnya dilakukan uji LSD. Dari hasil uji anova tersebut disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna ($P < 0,05$) antara ED andrografolida isolat dengan campuran fisik maupun dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan bobot 1 : 3; 1 : 5 dan 1 : 9. Demikian juga antara ED campuran fisik andrografolida-PVP K-30 dengan perbandingan bobot 1 : 3; 1 : 5 & 1 : 9 dengan dispersi solida dengan perbandingan bobot yang sama.

Peningkatan laju disolusi andrografolida dalam dispersi solida terjadi karena efek pengecilan ukuran partikel andrografolida (mikronisasi) yang terdispersi dalam matriks PVP K-30, dan efek pembasahan dari PVP K-30 terhadap andrografolida, bukan

disebabkan karena pengaruh larutan PVP K-30 terhadap kelarutan andrografolida. Hal ini terbukti karena peningkatan konsentrasi PVP K-30 dari 0,01-0,1% hanya memberikan peningkatan kelarutan andrografolida yang relatif kecil (4,45%), sehingga perluasan permukaan efektif andrografolida dalam PVP K-30 tersebut yang banyak berperan dalam peningkatan laju disolusinya.

Pelepasan andrografolida optimum terjadi pada menit ke-15, ini membuktikan bahwa dalam sistem dispersi solida andrografolida-PVP K-30 terjadi dispersi partikuler, di mana matriks PVP K-30 pada menit ke-15 sudah terlarut dalam media disolusi, sehingga partikel andrografolida yang belum larut terdisolusi seperti kristal andrografolida. Oleh karena itu maka setelah waktu tersebut disolusinya lambat.

Dalam sistem dispersi solida andrografolida-PVP K-30 dengan rasio

1 : 9 diperoleh laju disolusi yang lebih besar dibandingkan dispersi solida dengan rasio 1 : 3 dan 1 : 5 dan dengan meningkatnya laju disolusi akan meningkatkan absorpsi dari bahan obat, sehingga efek terapi yang dihasilkan akan meningkat. Oleh karena itu disarankan untuk meneliti lebih lanjut tentang aplikasi produk dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 9) dalam bentuk sediaan tablet atau kapsul untuk melihat pengaruh efek terapi yang dihasilkan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil tersebut di atas maka dapat diambil simpulan sebagai berikut:

1. Hasil pembentukan dispersi solida andrografolida-PVP K-30 memberikan intensitas rata-rata difraksi sinar-X lebih rendah 51,45% dibandingkan dengan campuran fisik andrografolida-PVP K-30.
2. Hipotesa pembentukan sistem dispersi solida antara andrografolida dengan PVP-K30 dapat meningkatkan laju disolusi andrografolida teruji/terbukti pada penelitian ini.
3. Laju disolusi dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 9) meningkat dalam media air pada menit ke-15 dengan peningkatan antara 19,0 sampai 20,5 kali,

sedangkan campuran fisik dengan perbandingan bobot yang sama meningkat antara 9,9 sampai 10,9 kali dibandingkan andrografolida isolat. Dalam media disolusi pH 8,0 laju disolusi dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 9) pada menit ke-15 meningkat antara 16,7 sampai 18,0 kali, sedangkan campuran fisik dengan perbandingan bobot yang sama meningkat antara 9,7 sampai 10,3 kali dibandingkan dengan andrografolida isolat.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh penyimpanan sistem dispersi solida andrografolida-PVP K-30 terhadap pertumbuhan kristal andrografolida.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang aplikasi produk dispersi solida andrografolida-PVP K-30 (1 : 9) bentuk tablet atau kapsul untuk melihat pengaruh efek terapi yang dihasilkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chiou WN & Riegelman S, 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm Sci* 60: 1282-1302.
- Ford JL, 1978. The Current Status of Solid Dispersion. *Pharm Acta Hev* 61: 69-88.

- Handa SS & Sharma A, 1990. Hepatoprotective Activity of Andrographolide from *Andrographis paniculata* Againsts Carbon Tetrachloride. *Indian J. Med. Res* 928: 276-283.
- Handa SS & Sharma A, 1990. Hepatoprotective Activity of Andrographolide Againsts Galactosamine and Paracetamol Intoxication in Rats. *Indian J. Med. Res* 928: 284-292.
- Kaneniwa N & Watari N, 1974. Dissolution of Slightly Soluble Drug I. Influence of Particle Size of Dissolution Behavior. *Chem Pharm Bull* 22: 1699-1700.
- Khan KA & Rhodes CT, 1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharm. Pharmc* 24: 48-49.
- Martin AN, Swarbrick J, Cammarata A, 1983. *Physical Pharmacy*, Second Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Matsuda T, Kuroyanagi M, Sugiyama S, Umehara K, Ueono A, Nishi K, 1994. Cell Differentiation-Inducing Diterpenes from *Andrographis paniculata* Ness, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan* 42 (6): 1216-1225.
- Parrot EI, 1970. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burger Publishing Company, p. 158-159.
- Puri A, Saxena R, Saxena RP, Saxena KC, Srivastava V, Tandon JS, 1993. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *Journal of Natural Product* 56 (7): 995-999.
- Rahman N, Furuta T, Kojima S, 1999. Antimalaria Activity of extracts of Malaysian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 64 (3): 149-254.
- Simonelli AP, Mehta SC, Higuchi WI, 1970. Dissolution Rates of High Energy Sulfathiazole Povidone Coprecipitate (II), characterization of Form of Drug Controlling its Dissolution Rate via Solubility Studies. *J Pharm Sci* 59: 355-361.
- Visen PK, Shukla B, Patnaik GK, Dhawan BN, 1993. Andrographolide protects rat hepatocytes againsts paracetamol-induced damage. *Journal Ethnopharmacol* 40 (2): 131-136.
- Wurster ED, 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystallite Forms of Prednisolone. *Journal Pharm Science*, p. 673.